

学位論文の要旨

Effects of NRG1 genotypes on orbitofrontal sulcogyral
patterns in Japanese patients diagnosed with schizophrenia

(統合失調症患者における前頭葉眼窩面への *NRG1* 遺伝
子多型の影響)

Asuka Yoshimi

吉見 明香

Psychiatry

Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻 精神医学

(Doctoral Supervisor : Yoshio Hirayasu, Professor)

(指導教員 : 平安 良雄 教授)

Effects of NRG1 genotypes on orbitofrontal sulcogyral patterns in Japanese patients diagnosed with schizophrenia

(統合失調症患者における前頭葉眼窩面への NRG1 遺伝子多型の影響)

【序論】

前頭葉眼窩面 (orbitofrontal cortex, 以下 OFC) の形態は個人差があることが知られている。Chiavaras and Petrides(2000)は、OFC の脳溝脳回パターンを 3 タイプに分類した。統合失調症患者と健常者では、この脳溝脳回パターンの分布が異なっていると報告されている (Nakamura ら, 2007)。また、この脳溝脳回パターンの異常は精神病のハイリスク者及び初回発症患者にもみられており、OFC の脳溝脳回パターンには遺伝的な関与が示唆される。また、統合失調症は神経発達障害仮説 (Weinberger, 1986) が知られており、Neuregulin 1 (以下 NRG1) 遺伝子は神経発達において重要な役割を果たすと考えられている。これまでに、NRG1 が統合失調症 (Munafo ら, 2006) および脳構造 (Knickmeyer ら, 2014) に与える影響が報告されているが、NRG1 遺伝子多型と統合失調症の OFC の脳溝脳回パターンの関連を報告した研究はない。

本研究では日本人の統合失調症患者において、NRG1 遺伝子多型と OFC の脳溝脳回パターンとの関連性を検討した。

【方法】

対象は横浜市立大学附属病院に通院中、もしくは入院中の統合失調症患者 59 人 (平均年齢 31.36 歳) および年齢・性別を適合させた健常者 60 人 (平均年齢 33.57 歳) である。統合失調症の診断は DSM-IV の診断基準を使用した。

すべての対象者に対し、当院の MRI 装置 (1.5-T Magnetom Symphony MRI system) を用いて、頭部の T1 強調画像を撮像した。得られた画像は、画像解析ソフトウェアである 3D slicer にて、前交連-後交連をつなぐ線 (AC-PC line) を基準に位置ずれ補正を行った。その後 Chiavaras らの方法に従って、それぞれ右半球、左半球における OFC の脳溝脳回パターンを分類した。この分類は内側眼窩溝 (medial orbital sulcus, 以下 MOS)、外側眼窩溝 (lateral orbital sulcus, 以下 LOS) の吻側尾側の連続性に基づいて行われる。タイプ I は MOS が分断、LOS が連続、タイプ II は MOS、LOS とも連続、タイプ III は MOS、LOS とも分断、と定義されている。最近、稀ではあるが、タイプ IV の存在が報告されており (Chakirova ら, 2000)、これは MOS が連続しており、LOS が分断されているものである。

本研究ではこれについても評価を行った。

NRG1 については、日本人の統合失調症患者において関連が示唆されている 4 つの遺伝子多型 (*SNP8NRG243177*, *SNP8NRG221533*, *SNP8NRG241930*, and *rs1081062*) について検討した。遺伝子多型の同定は、末梢採血より白血球の DNA を抽出し、TaqMan 法を用いて行った。

それぞれの遺伝子多型と脳溝脳回パターンとの関連性を調べるためにカテゴリカル回帰分析を行った。脳溝脳回パターンはそれぞれ両半球で異なるパターンを持つことがある。これを以下のようにカテゴリー化して分析に使用し、どの遺伝子多型が脳溝脳回パターンに影響を与えるのかを検討した。例えば、脳溝脳回パターンのタイプ I をどちらか、もしくは両半球に持つ場合は 1 とラベルし、どちらにもタイプ I を持たない場合には 2 とラベルした。タイプ II, タイプ III についても同様である。遺伝子多型については、minor allele のホモ接合体を 1 とラベルし、minor allele と major allele のヘテロ接合体もしくは major allele のホモ接合体を 2 とラベルし、分析に利用した。

【結果】

OFC の脳溝脳回パターンの分布は統合失調症患者と健常者で有意に差を認めた ($\chi^2=6.52$, $p=0.038$)。この結果は先行研究に一致するものであった。タイプ IV は存在しなかった。統合失調症患者ではタイプ III の頻度が多く、このタイプ III は低年齢発症と関連していた ($\beta=-0.302$, $F=4.948$, $p=0.030$)。統合失調症と健常者ではどの遺伝子多型でも allele の頻度に有意差は認めなかったが、統合失調症患者で、*SNP8NRG243177* とタイプ II に関連が見られた ($\beta=0.237$, $F=4.120$, $p=0.047$)。確証因子的解析では、*SNP8NRG243177* の minor allele のホモ接合体を持っている統合失調症患者ではタイプ II を保持している頻度が低かった ($\chi^2=15.24$, $p=0.009$)。健常者では脳溝脳回パターンと NRG1 遺伝子多型に関連のあるものはなかった。

【考察】

本研究は、日本人の統合失調症患者の OFC の脳溝脳回パターンと NRG1 遺伝子多型、*SNP8NRG243177* との関連を示したものである。

NRG1 は統合失調症感受性遺伝子として知られており、髄鞘化、神経遊走など統合失調症に関連する神経発達過程において重要な遺伝子である。今回我々が OFC の脳溝脳回パターンとの関連を見出した遺伝子多型 *SNP8NRG243177* は胎児期、出生時、小児期の脳構造との関連が報告されており、同遺伝子が出生前の脳に髄鞘化、神経遊走を介して神経発達に影響を及ぼし、OFC の脳溝、脳回形成に何らかの影響を与えた可能性が示唆される。また、我々の結果では *SNP8NRG243177* の minor allele のホモ接合体を持っている統合失調症患者はタイプ II を保持している頻度が低かった。*SNP8NRG243177* の minor allele のホモ接合体は統合失調症であるリスクが高いことが報告されており、またタイプ II をもつ統合失調症患者は精神症状がより軽度であることが報告されている。これらのことから、発症の際の重

症度に *SNP8NRG2431777* のリスクホモ接合体の有無が関与している可能性がある。

【結論】

本研究では、日本人の統合失調症患者の OFC 脳溝脳回パターンと NRG1 の関連性を示した。この結果は NRG1 遺伝子多型が統合失調症患者の脳溝形成、ひいては統合失調症の発症に寄与している可能性を示唆している。

引用文献

Chiavaras MM, Petrides M.: Orbitofrontal sulci of the human and macaque monkey brain. *J Comp Neurol*. 2000; **422**:35-54.

Fukui N, Muratake T, Kaneko N, Amagane H, Someya T. Supportive evidence for neuregulin 1 as a susceptibility gene for schizophrenia in a Japanese population. *Neurosci Lett*. 2006;**396**:117-20

Knickmeyer RC, Wang J, Zhu H, et al. Common Variants in Psychiatric Risk Genes Predict Brain Structure at Birth. *Cereb Cortex*. 2014; **24**:1230-1246

Munafo MR, Thiselton DL, Clark TG, Flint J. Association of the NRG1 gene and schizophrenia: a meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2006;11:539-46

Nakamura M, Nestor PG, McCarley RW, et al. Altered orbitofrontal sulcogyral pattern in schizophrenia. *Brain*. 2007; **130**: 693-707

Weinberger DR. The pathogenesis of schizophrenia: a neurodevelopmental theory. In *The Neurology of Schizophrenia* (eds RA Nasrallah & DR Weinberger): Elsevier, 1986:387-405

論文目録

I 主論文

Effects of NRG1 genotypes on orbitofrontal sulcogyral patterns in Japanese patients diagnosed with schizophrenia

Asuka Yoshimi, Akira Suda, Fumi Hayano, Motoaki Nakamura, Kumi Aoyama-Uehara, Jun Konishi, Takeshi Asami, Ikuko Kishida, Chiaki Kawanishi, Tomio Inoue, Robert W. McCarley, Martha E. Shenton, Yoshio Hirayasu: Psychiatry Clin Neurosci, 2016 in press.

II 副論文

右前頭葉眼窩面損傷後に多彩な精神症状を呈した1例.

吉見明香, 都甲崇, 中村慎一, 浅見剛, 中川牧子, 六本木知秀, 塩崎一昌, 平安良雄:精神医学, 49(2), 79-182, 2007

III 参考論文

1. IMR でリカバリー！～EBP ツールキット普及の中で

吉見明香、加藤大慈、平安良雄：こころの科学, 180:22-26, 2015

2. 自分自身も病気を管理する時代

吉見明香：こころの元気+, 9:24-25, 2015

3. 統合失調症の退院支援の進め方 Illness management and recovery (IMR) の精神科病院への導入

吉見明香、加瀬昭彦、木村幸代、高畠大我、加藤大慈、藤田英美、福島浩、平安良雄:精神科治療学, 29(1):53-57, 2014

4. 包括的治療における薬物療法と心理社会療法の統合

吉見明香、加藤大慈、平安良雄:Progress in Medicine, 33(11):2329-2334, 2013

5. Implementing the illness management and recovery program in Japan. /

Fujita E, Kato D, Kuno E, Suzuki Y, Uchiyama S, Watanabe A, Uehara K, Yoshimi A, Hirayasu Y: Psychiatr Serv, 61(11):1157-61, 2010

6. Treatment of refractory tardive dyskinesia with donepezil in an elderly patient with depression.
Yoshimi A, Togo T, Sugiyama N, Uehara K, Otsuka T, Karashima A, Hirayasu Y: Psychogeriatrics 8, 196-198, 2008.
7. Evaluation of subjective treatment satisfaction with antipsychotics in schizophrenia patients
Fujikawa M, Togo T, Yoshimi A, Fujita J, Nomoto M, Kamiyo A, Amagai T, Uchikado H, Katsuse O, Hosojima H, Sakura Y, Furusho R, Suda A, Yamaguchi T, Hori T, Kamada A, Kondo T, Ito M, Odawara T, Hirayasu Y. : Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 32(3), 755-60, 2008
8. 精神科薬物療法管理アプローチ (Medication Management Approaches in Psychiatry; MedMAP) の紹介
吉見明香, 加藤大慈, 久野恵理, 鈴木友理子, 上原久美, 内野俊郎, 平安良雄: 精神医学, 49(3), 311-315, 2007
9. 精神科薬物治療管理アプローチを用いた統合失調症 100 例の診療録調査.
加藤大慈, 内野俊郎, 鈴木友理子, 吉見明香, 上原久美, 森圭一郎, 藤田英美, 平安良雄: 精神神経学雑誌, 103, 168, 2007
10. 病気の自己管理と回復 (IMR) プログラムのわが国への導入 集団及び個別形式での試行.
藤田英美, 上原久美, 吉見明香, 加藤大慈, 鈴木友理子, 内野俊郎, 平安良雄: 精神神経学雑誌, 103, 170, 2007
11. オランザピンの剤型による服薬満足度の違いについて.
藤川美登里, 都甲崇, 吉見明香, 藤田純一, 野本宗孝, 上條敦史, 天貝徹, 内門大丈, 勝瀬大海, 細島英樹, 佐倉義久, 古荘竜, 須田顕, 山口隆之, 伊藤導智, 小田原俊成, 平安良雄: 精神医学, 49(5), 543-546, 2007
12. ネットトレードによる病的賭博の 1 例.
都甲崇, 吉見明香, 上原久美, 大塚達以, 辛島文, 杉山直也, 平安良雄: 精神医学, 49(1), 37-39, 2007
13. 右前頭葉眼窩面損傷後に多彩な精神症状を呈した 1 例.

吉見明香, 都甲崇, 中村慎一, 浅見剛, 中川牧子, 六本木知秀, 塩崎一
昌, 平安良雄:精神医学, 49(2), 179-182, 2007

1 4. 遅発性ジスキネジアに対して塩酸ドネペジルが奏効した 1 例.

吉見明香, 都甲崇, 上原久美, 大塚達以, 辛島文, 杉山直也, 平安良
雄:神奈川医学会雑誌, 34(1), 89-90, 2007

1 5. 定型薬からクエチアピン単剤に切り替え、錐体外路症状は消失したが眠
気が強く出た 1 例.

吉見明香, 都甲崇, 平安良雄:「症例を通して知るクエチアピンの使い
方」, 58-59, アステラス製薬株式会社, 2006

1 6. Perospirone in treatment of Huntington's disease: A first case
report.

Roppongi T, Togo T, Nakamura S, Asami T, Yoshimi A, Shiozaki K, Kato
D, Kawanishi C, Hirayasu Y. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.
2006

1 7. Perospirone augmentation of paroxetine in treatment of refractory
obsessive-compulsive disorder with depression.

Otsuka T, Togo T, Sugiyama N, Uehara K, Yoshimi A, Karashima A, Shioya
H, Hirayasu Y. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2006